

Anafilaxia és kezelése

Dr. Novák Zoltán

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

Összefoglalás

Orvosi praxisunk során szinte elkerülhetetlen, hogy találkozzunk az akut, életet veszélyeztető anafilaxiás reakcióval. Ezért rendkívül fontos, hogy ennek tüneteivel, diagnózisával, differenciál diagnosztikájával, és kezelésével minden gyakorló orvos tisztában legyen. Cikkünkben tárgyaljuk az anafilaxia jellemzőit, kiváltó tényezőit. Külön fejezetben említjük a különleges anafilaxia formákat; így az idiopathiás és a bifázisos anafilaxiát. A kezelés lépéseinek azonnali és másodlagos beavatkozásokra történő tagolásával, az alkalmazott gyógyszerek adagjainak ismertetésével segítséget szeretnénk nyújtani valamennyi kolléga számára, hogy haldéktalanul el tudja kezdeni a szükséges beavatkozásokat. A gyorsaság és szakszerűség az állapot prognózisa szempontjából döntő jelentőségű. Végezetül szót ejtünk a megelőzés lehetőségeiről is.

Az anafilaxia egy akut, életet veszélyeztető, több szervrendszert érintő allergiás reakció, amely klinikailag különböző formában jelentkezik, és orvosi praxisunk során, szinte elkerülhetetlenül találkozhatunk vele. A tünetek általában igen gyorsan, az allergiát kiváltó ágens szervezetbe kerülését követően másodperceken vagy percekben belül kialakulnak. Annak a veszélyét, hogy valaki élete során súlyos anafilaxiás reakciót éljen át, 1–3%-ra teszik, s az anafilaxia halálozási rátája 1%. Éppen ezért rendkívül fontos, hogy minden orvos fölkészüljön az anafilaxiával való találkozásra és elsajátítsa a kezelés azonnali lépését, a megelőzés lehetőségeit.

A klasszikus értelemben vett *anafilaxiás reakciót* előzetes antigén szenzitizációt követően allergén specifikus IgE immunglobulin mediálja. Anafilaxiát lényegében bármilyen idegen anyag kiválthat. A szenzitizációt követően a második allergén találkozáskor már igen kis mennyiségű anyag elegendő ahhoz, hogy arra fogékony egyéneken az igen gyors klinikai tünetek kialakuljanak. Az allergén specifikus IgE a hízósejtek magas affinitású FcεI receptoraihoz kötődik, ezzel allergén-hízósejt keresztkötések alakulnak ki, s ez vezet a tünetekért felelős biológiailag aktív mediátor anyagok felszabadulásához. Az anafilaxiához klinikailag teljesen hasonló módon bizonyos anyagok úgynevezett *anafilaktoid reakciót* képesek okozni, mely klinikai képében az anafilaxiától nem különíthető el, azonban a patomechanizmusa egészen más. Az okozó ágens nem IgE mediált reakció révén váltja ki a mediátor anyagok felszabadulását. Az 1-es táblázatban néhány gyakori allergént tüntettünk föl az alapján csoportosítva, hogy IgE dependens vagy IgE independens reakciót vált-e ki (4,5)

Az anafilaxiát elsőként 1902-ben *Portier* és *Richet* írták le, akik anafilaxiás reakciót váltottak ki egy olyan kutyán, melyet egy mérgező medúza ellen próbáltak immunizálni (1). Az anafilaxiás reakciók pontos epidemiológiai adatait igen nehéz meghatározni, ezért incidenciája pontosan nem ismert, de az egyéb allergiás betegségekhez hasonlóan, az elmúlt évtizedekben nőtt (2). A legutolsó adat szerint, amelyet az American College of Allergy, Asthma and Immunology 2006-ban állapított meg, a prevalenciája 0,05–2% közé tehető (3). Magyarországi adatok nem ismeretesek. Egyes szerzők szerint az előfordulási gyakoriság a kor előrehaladtával csökken, de vannak olyanok is, akik az idősebb korban, a gyakoribb gyógyszerhasználat miatt, gyakoribbnak találják az anafilaxiás tünetek előfordulását.

A klasszikus értelemben vett *anafilaxiás reakciót* előzetes antigén szenzitizációt követően allergén specifikus IgE immunglobulin mediálja. Anafilaxiát lényegében bármilyen idegen anyag kiválthat. A szenzitizációt követően a második allergén találkozáskor már igen kis mennyiségű anyag elegendő ahhoz, hogy arra fogékony egyéneken az igen gyors klinikai tünetek kialakuljanak. Az allergén specifikus IgE a hízósejtek magas affinitású FcεI receptoraihoz kötődik, ezzel allergén-hízósejt keresztkötések alakulnak ki, s ez vezet a tünetekért felelős biológiailag aktív mediátor anyagok felszabadulásához. Az anafilaxiához klinikailag teljesen hasonló módon bizonyos anyagok úgynevezett *anafilaktoid reakciót* képesek okozni, mely klinikai képében az anafilaxiától nem

különíthető el, azonban a patomechanizmusa egészen más. Az okozó ágens nem IgE mediált reakció révén váltja ki a mediátor anyagok felszabadulását. Az 1-es táblázatban néhány gyakori allergént tüntettünk föl az alapján csoportosítva, hogy IgE dependens vagy IgE independens reakciót vált-e ki (4,5).

IgE dependens	IgE independens	Pszichogén
Ételek <i>pl. mogyoró, tehéntej, hal, rákok stb.</i>	(Hízósejtek és bazofilsejtek nem specifikus degranulációja révén)	Pszichológiai faktorkok
Gyógyszerek <i>pl. antibiotikumok</i>	Izomrelaxánsok	
Rovarmérgek Allergénkivonatok	Fizikai faktorkok (<i>fizikai terhelés, hőmérsékleti változások</i>)	
Látex	Nem-szteroid gyulladáscsökkentők	
Hormonok	Intravénás immunglobulin	
Állati és humán fehérjék	Transzfúziós reakciók	
Színezők	RTG kontrasztanyagok	
Enzimek	ACE inhibitorok	
Poliszaharidok		

Tekintettel arra, hogy az anafilaxiás és az anafilaktoid reakció a patomechanizmus kivételével minden egyéb tulajdonságban azonosak, a kezelés és megelőzés tárgyalásakor sem teszünk közöttük különbséget.

Biokémiai mediátorok

A XX. század elején a hisztamint tartották az anafilaxia legfőbb mediátorának. Azóta azonban számos egyéb gyulladásos faktor vált ismertté, melynek fontos szerepe van az anafilaxia kialakulásában (6,7). Ezek a következők:

- preformált mediátorok – ezek a hízósejtekben és a bazofil sejtekben raktározódnak és a reakciót követően azonnal kiszabadulnak.

Ilyenek a hisztamin, heparin, triptáz, tumor nekrosis faktor- α (TNF- α)

- mediátorok, melyek a hízósejtekből, a bazofil sejtekből és valószínűleg egyéb sejtekből is percek múltán szabadulnak csak fel. Ilyenek a trombocita aktiváló faktor (PAF), nitrogén monoxid (NO), arachidonsav metabolitok (prostaglandinok, leukotriének)
- mediátorok, melyek a hízósejtekből, bazofilokból és feltehetőleg egyéb sejtekből órák múltán szabadulnak fel: interleukinok, (IL-4, IL-5, IL-13)

Az anafilaxia klinikai tünetei, diagnózis, elkülönítő diagnózisa

A klinikai tünetek meglehetősen változatosak, de a bőrtünetek, az urtikária és a lágyrész duzzanat, az angiodéma általában mindig jelen van. Az első tünetek többnyire a bőrön, az arcon, a száj körül jelentkeznek kiütés, bizsergő érzés, melegség érzet, torokszorítás formájában. Ezeket a tüneteket mellkasi nyomásérzés, nyugtalanság, izzadás, kifejezett gyengeség kísérheti. A bőrtüneteket, a lágy részek duzzanatát típusosan légúti tünetek és gasztrointesztinális tünetek, azaz nehéz légzés, stridoros légzés, görcsös hasi fájdalom, hányinger kísérheti. A betegek néhány másodperc vagy egy-két perc alatt elveszíthetik az eszméletüket. Gyermekkorban kardiovaszkuláris tünetek ritkábban fordulnak elő. A tüneteket általában enyhe, közepesúlyos és súlyos csoportba szokták sorolni.

Klinikailag anafilaxiára kell gondolni, ha a következő három tünetcsoport bármelyike hirtelen jelentkezik (4,8):

- olyan akut tünetek jelentkezése, amely a bőrt, a nyálkahártyát vagy mindkettőt érinti, és a következők közül legalább egy még jelen van: légzési zavar, vérnyomás csökkenés vagy egyéb szerv diszfunkciója
- egy feltételezhető allergén expozícióját követően másodperceken, percekben belül az alábbiak közül kettő vagy több tünet jelentkezik:
 - bőr vagy nyálkahártya érintettség,
 - légzészavar
 - vérnyomáscsökkenés
 - perzisztáló gasztrointesztinális tünetek
- hirtelen vérnyomáscsökkenés egy betegnél, ismert allergén hatást követően. A vérnyomáscsökkenés ebben az esetben legalább a kiindulási érték.

Egy nagy klinikai összefoglaló alapján az anafilaxia miatt bekövetkező halálokok közül az esetek 54%-ában a keringési sokk, míg az esetek

másik felében a felső és alsó légúti obstrukció és a keringési sokk kombinációja volt a halál oka (9). Ugyanazon vizsgálat szerint a sokkal gyakoribban fordult elő rovarméreg okozta anafilaxiában mint halált okozó étel allergiában. A sokk jól ismert 4 típusa (hipovolémiás, kardiogén, disztribúciós és obstruktív) közül az anafilaxia során valamennyi előfordulhat (10).

Az anafilaxia diagnózisa a klinikai tüneteken alapszik. A kiváltó allergén meghatározására a bőrteszt ilyen esetben nem alkalmazható, hiszen a súlyos állapotot tovább ronthatja, illetve egy korábbi anafilaxiás reakció a bőrpróba kontraindikációjának számít. Ezért ilyen esetekben allergén specifikus IgE meghatározás segít az allergén kimutatásában. A szérum triptáz vizsgálatára egyes laboratóriumokban lehetőség van, ennek emelkedése megerősítheti az anafilaxia diagnózisát.

Az anafilaxia differenciáldiagnózisa szempontjából elsősorban az úgynevezett vazovagális reakció miatti hirtelen eszméletvesztést kell megemlíteni. Ilyen esetben azonban urtikária és nehézlégzés hiányzik, a vérnyomás is normális vagy inkább emelkedett, és a bőr típusosan hideg tapintatú és sápadt. Néhány egyéb körülmény is okozhat hirtelen kólapuszust a betegeknél, amelyet potenciálisan össze lehet keverni az anafilaxiával. Ilyenek lehetnek a miokardiális infarktus vagy diszfunkció, tüdőembólia, idegen test aspiráció, akut mérgezés, hipoglikémia, és görcs állapotok.

Urtikária és angiodéma jelen lehet hereditár angiodéma (HANO) esetén. Ilyenkor azonban az egyéb tünetek hiányoznak, C1-eszteráz inhibitor szint és/vagy aktivitás csökkent.

Bifázisos anafilaxia

Bár az első olyan beteg leírása, akinél az anafilaxiás reakció két egymást követő fázisban zajlott le 1925-ből származik, csak a 80-as évek közepén *Popa* és *Lerner* vezették be a bifázisos anafilaxia elnevezést (11). Ennek klinikai jellemzőit a következőkben foglaljuk össze (12):

1. Incidenciája az anafilaxiás reakciók 1–20% közöttire tehető
2. A tünetek visszatérésének a kezdete a kezdeti fázist követő 1–78 órán belül következhet be
3. A legtöbb második reakció az első anafilaxiás roham megoldását követően 8 órán belül következik be
4. A második reakció súlyosságát az első alapján nem lehet megjósolni, mivel az elsőhöz képest hasonló, enyhébb, de súlyosabb is lehet.

5. Fatális reakció előfordulhat
6. Nincsenek olyan jelek, amelyek az anafilaxia jelentkezése esetén a bifázisos reakciót biztosan előre jeleznék, de a következők rizikó faktorként szerepelhetnek:
 - a. Az anafilaxiát okozó antigén szájon keresztül jutott be a szervezetbe
 - b. Olyan betegeknél fordult elő, akik β -blokkoló kezelésben részesültek
 - c. Idősebb, kardiovaszkuláris betegségben szenvedők körében gyakoribb.
 - d. Lassabb kialakulás, azaz az anafilaxia az antigén szervezetbe kerülését követően később, 30 percen túl jelentkezett
 - e. A kezdeti anafilaxia során jelentkező hipotenzió és gége-ödéma esetén
7. Nem egyértelműek azok a vizsgálatok sem, melyek a kezdeti reakció kezelésében alkalmazott gyógyszerek szerepét egyértelműen bizonyítanák a bifázisos reakció létrejöttében, de a következők feltételezhetőek
 - a. Az első reakció során alkalmazott epinefrin késedelmes megkezdése
 - b. Nem megfelelő adagú epinefrin alkalmazása az első reakció során
 - c. A kortikoszteroid adásának elmaradása vagy túl alacsony dózisu alkalmazása az első esemény során

A bifázisos reakció tárgyalását az is indokolja, hogy tisztábban lássuk egy anafilaxiás reakciót követő megfigyelés időtartamának a fontosságát. Bár ebben sincs teljes egység a szakirodalomban, 24-től akár 72 órán keresztül is javasolják. A hosszabb megfigyelés a biztonságos. A legutóbbi közlemények szerint az anafilaxia első fázisában az epinephrin megfelelő adagban és megfelelő gyorsaságban történő alkalmazása és a szteroid megfelelő adagú korai adása a második fázis előfordulásának az esélyét csökkentik (12).

Idiopáthiás anafilaxia

Az anafilaxia bizonyos eseteiben kimutatható ok nem deríthető ki. Ilyen esetekben idiopáthiás anafilaxiáról beszélhetünk (13). Ezt két csoportba lehet sorolni (14).

1. idiopáthiás anafilaxia generalizált tünetekkel (IA-G). Ebben az esetben a hirtelen jelentkező tüneteket urtikária, angiodéma mellett akut hörgőszűkület, stridor, a beszédhang megváltozása, hipotenzió és esetleg gasztrointesztinális tünetek, hasi fájdalom, hasmenés, hányás kíséri.

2. idiopáthiás anafilaxia angiodémával (IA-A). Ebben az esetben az anafilaxia igen masszív nyelv megnagyobbodással, gégeödémával jár, de egyéb általános tünet nem kíséri.

Az idiopáthiás anafilaxiát az epizódok gyakorisága alapján gyakori (2 epizód az elmúlt 2 hónapban vagy 6 epizód az elmúlt évben) és ritka (kevesebb, mint 6 epizód az elmúlt évben) szokás sorolni. Az anafilaxiához hasonlóan az idiopáthiás anafilaxiát is enyhe, közepesúlyos és súlyos formákra oszthatjuk. Az idiopáthiás anafilaxia kezelésében a tünetek gyakoriságának csökkentésére, a gyakori formában 3 hónapos prednizolon és antihisztamin adás javasolt, mely az epizódok gyakoriságát csökkentheti (15). A ritka formában állandó kezelés nem, csak az epinefrin, prednizolon és antihisztamin adásra történő felkészülést szokás javasolni. Néhány beteg esetében az idiopáthiás anafilaxia egyéb anafilaxiás reakciókkal, így fizikai terhelés, étel vagy gyógyszer által kiváltott reakciókkal is járhat. Az angiodémával járó formát elsősorban a C1 észteráz inhibitor hiánytól kell elkülöníteni, mely a normál komplement koncentráció illetve aktivitás alapján történhet.

Anafilaxia kezelése:

Mint minden akut, súlyos, sürgősségi állapotban, az anafilaxia ellátása során is a minél korábbi kezdet a lefolyás prognózisa szempontjából döntő jelentőségű.

Orvos teendői anafilaxia során (3,16-19)

Azonnali beavatkozás

- *Állapot gyors megítélése.* A légzés, a keringés, és a megfelelő mentális működés felmérése.
- *Allergén expozíció megszüntetése* az antigén további felszívódásának a megelőzésére. Ez elérhető a bejutás helyétől proximálisan történő leszorítással, amit 5 percenként legalább 3 percre fel kell engedni. Szintén a felszívódást akadályozza a bejutás környékének – ha ez lehetséges – vízzeloldékony epinefrines infiltrációja 0,1–0,2 ml-el.
- *Epinefrin (Tonogén) adása* combizomba. Az anafilaxia kezelésének a legfontosabb gyógyszere. Érszűkületet okozva nemcsak az anafilaxia miatt bekövetkezett értágulatot javítja, de maga is csök-

kenti az allergén további felszívódását. Tágítja a hörgőket, fokozza a szívizom kontraktilitását, gátolja a mediátorok további felszabadulását. Szükség szerint ismételni lehet minden 5–15 percben, hogy uraljuk a tüneteket és a vérnyomást, de a túlzott adást kerülni kell mérgezés veszélye miatt. Súlyos hipotenzió, szívmegállás esetén intravénás infúzióban történő adása is szóba jön, de ez, a gyógyszer aritmiát okozó esetleges mellékhatása miatt, csak intenzív osztályos szoros megfigyelés mellett történjen.

- *Pozícionálás.* Helyezzük a beteget fekvő helyzetbe, és emeljük meg az alsó végtagokat (de kerüljük el a Trendelenburg testhelyzetet. Több közleményben, tévesen, ezt javasolják). Ennek elmaradása fokozza az anafilaxia letális kimenetelének a kockázatát
- *Átjárható légutak biztosítása és fenntartása.* Ezt bizonyos esetekben csak intubálással vagy tracheotomiával tudjuk elkérni
- *Oxigén adása.* Elsősorban olyan betegeknek, akik szív vagy légzőszervi betegségben is szenvednek, illetve akiknek többszöri epinefrin adásra volt szükség.
- *Véna biztosítása.* Biztosítsuk a vénás hozzáférést, a lehető legnagyobb véna kanülálásával, hogy a megfelelő volumenpótlást a lehető leggyorsabban elvégezhessük.
- *Folyadékpótlás.* Erre fiziológiás só intravénásan nagy dózisban.

Másodlagos lépések

- *Antihisztaminok.* A H1 és H2 blokkolók egyidejű adását javasolják leginkább, azonban a keringési sokk ezzel nem előzhető meg.
- *Béta₂ agonista.* Lélegeztessünk be salbutamolt, ha a hörgőgörcs nem oldódik az epinefrinre.
- *Dopamin* adása, ha a vérnyomás érték nem rendeződik a korábbi kezelésre.
- *Glükagon* adásának fontolóra vétele. A β -adrenerg blokkoló kezelésben részesülő betegeknél anafilaxia esetén nagyobb a veszélye a súlyos hörgőgörcsnek, bradikardiának és hipotenzióknak. Ezekben az esetekben javíthat a glükagon adása.
- *Szisztémás kortikoszteroid* adása annak tudomásul vételével, hogy nincs akut hatása.
- *Atropin* adásának fontolóra vétele kifejezett bradikardia esetén.
- *Megfigyelés, követés,* a beteg intenzív osztályra való küldésének megfontolása.

Az anafilaxia kezelésére használt gyógyszereket, adagolásukat egy-két megjegyzéssel az alábbi táblázatban foglaljuk össze (3):

Hatóanyag	Dózis és beadási mód	Megjegyzések
Epinefrin 1:1000	0,2–0,5 mg im. combba (felnőtt), 0,01 mg/kg (0,03 mg-ig) im. combba (gyermek)	Azonnali adás és ismétlés minden 5–15 percben szükség szerint. Monitorozás a mérgezés elkerülésére.
Normál fiziológiás só	1–2 L gyorsan iv. felnőtteknél (5–10 mL/kg az első 5 percben); 30 mL/kg az első órában gyermekeknek	Az adag csökkentése a pulzusnak és a vérnyomásnak megfelelően. Helyezze be a legnagyobb katétert a lehető legnagyobb perifériás vénába. Használja azt a rendszert, amely lehetővé teszi a folyadék gyors beáramlását. Monitorozza a folyadéktúlerhelést
Anthisztaminok Chloropyramine	25–50mg lassan iv. (felnőttek), majd im.; 1mg/kg lassan iv. 50mg-ig (gyermekek)	Másodvonalas hatóanyagok: H ₁ és H ₂ es hatóanyagok kombinációja hatékonyabb, mint a H ₁ -es hatóanyag önmagában. Azonos orális dózisok enyhébb esetekben is eredményesek lehetnek.
Ranitidine	1mg/kg (felnőttek); 12,5–50mg infúzióban adva több mint 10 percen át (gyermekek-nél)	
Kortikoszteroidok Metilprednizolon Prednizolon	1-2 mg/kg/nap iv. 0,5 mg/kg/nap szájon át	Pontos mennyiség nincs megállapítva: mivel nincs szerepe az anafilaxia akut ellátásában
Glükagon	Kezdeti dózis, 1/5mg lassú IV, majd 5–15 µg/perc infúzióban	Hányással kapcsolatos óvintézkedések szükségesek: Csökkentse a vérnyomásnak megfelelően.

Az anafilaxia megelőzése

Tekintettel arra, hogy az anafilaxiás reakció, amint említettük, súlyos, az életet veszélyeztető állapot, mindent el kell követnünk annak érdekében, hogy egy következő reakciótól megkíméljük betegünket, illetve gyermekünket (20).

- A megelőzés legfontosabb eleme a rizikófaktoroknak, a lehetséges allergéneknek a kerülése. Ezt természetesen könnyebb kimondani, mint a gyakorlatban megtenni.
- A megelőzést szolgálja a megfelelő diagnózis, az esetleges allergének kimutatása
- Abban az esetben, amikor az allergén elkerülése nem lehetséges (például rovarméreg méh vagy darázscsípés allergia esetén), megfelelő immunkezeléssel megkísérelni az allergia megszüntetését.
- Lényeges teendő az esetleges kísérő betegségek kezelése, hiszen az asztma bronchiale, kardiovaszkuláris betegségek ronthatják az anafilaxia bekövetkezése esetén a beteg esélyeit.
- Fontos megelőzési lehetőség az otthoni autoinjektoroknak a felírása és a beteg részére a használat elsajátítása. Ez egyszer használatos, könnyen kezelhető, önadagoló forma, amely 0,15 és 0,3 mg epinefrint tartalmaz (EpiPen, AnaPen). 20 kg alatt a kisebb, e fölött a nagyobb kiszerelést alkalmazzuk a combizomba. Figyelni kell a lejáratra és a megfelelő használatra meg kell tanítani a beteget, illetve hozzátartozót.
- Szükséges egy személyre szóló olyan írásos terv elkészítése, amely a szükséges teendőket a beteg, a szülő, esetleg iskolai személyzet számára leírja.
- Rendkívül fontos a betegek, a hozzátartozók, pedagógusok oktatása mind a tünetek felismerésére, mind a szükséges teendők azonnali megkezdésére.
- Médiaikon keresztül a lakosság oktatása az anafilaxia veszélyének a felismerésére, elkerülésének és a terápia lehetőségeinek megismertetésére.

Irodalomjegyzék

1. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. Soc Biol (Paris) 1902;54:170-2
2. Sunday Clark, MPH, ScD, Carlos A. Camarago, Jr, MD, DrPH, Epidemiology of Anaphylaxis Immunol Allergy Clin N Am 27 (2007) 145-163
3. Lieberman P, Camarago CA Jr, Bohlke K, és mtsai Epidemiology of anaphylaxis: findings of the ACAAI epidemiology of anaphylaxis working group. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97(5):596-602
4. Matthew L. Oswalt, MD, Stephen F. Kemp, MD Anaphylaxis: Office Management and Prevention. Immunol Allergy Clin N. Am 27 (2007) 177-191
5. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341-8
6. Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:465-85
7. Yoshiko Ogawa, MD, J Andrew Grant, MD, FAAAAI, DFACAAI Mediators of Anaphylaxis Immunol Allergy Clin N Am 27(2007) 249-260
8. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, és mtsai. Joint task force on practice parameters. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-523
9. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000;30(8):1144-50
10. Simon G.A. Brown, MBSS, PhD, FACEM The Pathophysiology of Shock in Anaphylaxis Immunol Allergy Clin N Am 27(2007) 165-175
11. Popa VT, Lerner SA. Biphasic systemic anaphylactic reactions: three illustrative cases. Ann Allergy 1984;53:151-5
12. John W. Tole, DO, Phil Lieberman, MD Biphasic Anaphylaxis: Review of Incidence, Clinical Predictors, and Observation Recommendations Immunol Allergy Clin N Am 27 (2007) 309-326
13. Paul Al Greenberger, MD Idiopathic Anaphylaxis Immunol Allergy Clin N Am 27(2007) 273-293
14. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, és mtsai. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77(10):285-91

15. Patterson R, Stoloff RS, Greenberger PA, és mtsai. Algorithms for the diagnosis and management of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993;71(1):40-4
16. Simons FE, Peterson S, Black DC. Epinephrine-dispensing patterns for the out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:647-51
17. Weil MH. Personal commentary on the diagnosis and treatment of circulatory shock states. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(4):246-9
18. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, és mtsai. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3): 578-91
19. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, és mtsai. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7
20. F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC Anaphylaxis: Evidence-Based Long-Term Risk Reduction in the Community. *Immunol Allergy Clin N Am* 27(2007) 231-248